G. GHEDINI

LE MIELOSI ALEUCEMICHE

DAL

PUNTO DI VISTA CLINICO

522

MILANO
CASA EDITRICE DOTTOR FRANCESCO VALLARDI
Corso Magenta, N. 48.

1914

G. GHEDINI

LE MIELOSI ALEUCEMICHE

DAL

PUNTO DI VISTA CLINICO

MILANO
CASA EDITRICE DOTTOR FRANCESCO VALLARDI
Corso Magenta, N. 48.

1914

Estratto della *Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche*
N. 132 — Anno 1914

Stab. della Casa Edit. Dr. F. VALLARDI, Milano.

Ammesse con diffidente riserva alle prime e isolate descrizioni di qualche autore apparse vari anni or sono le *mielosi aleucemiche* sono oggi accolte con unanime consentimento tra le malattie degli organi ematopoietici dai più eminenti ematologi, i quali non hanno esitato di assegnarvi un paragrafo particolare sebbene deplorevolmente succinto e incompleto nei loro odierni trattati (Nägeli, Grawitz, ecc.). E poichè costituiscono il substrato isto-anatomico di una varia e numerosa serie di sindromi cliniche oltremodo interessanti anche al medico pratico e di interpretazione oltremodo dibattuta e difficile, e poichè i periodici medici raramente se ne sono occupati, credo utile farne illustrazione e discussione per la *Gazzetta*.

La neoformazione mieloide o mieloadenoide può limitarsi al midollo osseo o può contemporaneamente invadere i gangli linfatici, la milza e altri organi, può evolvere a tipo benigno o maligno assumendo in tal caso i caratteri istoanatomici e generativi di una neoplasia e quindi anche la più appropriata designazione di mielosarcomatosi.

Gli elementi cellulari che costituiscono il tessuto mieloide sono prevalentemente della serie mieloide in varie fasi di svîluppo e completamente maturi, con forma, volume, caratteri protoplasmatici e nucleari variabili e perciò anche variamente denominati: mieloblasti, promielociti, mielociti, leucociti polinucleari, ecc. Insieme con questi, specie nelle forme *acute*, vi sono anche altri elementi in quantità variabile; quei grossi mononucleati non granulosi a protoplasma basofilo che gli unitari considerano siccome gli elementi staminali di tutti gli

elementi del sangue e denominano emocitoblasti, le cellule di Rieder, le mastzellen, e quegli altri immaturi e maturi che rappresentano la serie rossa o emoglobinica: i promegaloblasti, i megaloblasti, i megalociti. i proeritroblasti, gli eritoblasti. gli eritrociti.

È tutt'ora ignota la eziogenesi della neoformazione mieloide; vi sono fatti e ragioni logiche per attribuirla ad agenti tossi-infettivi, ma vi sono altri fatti che decisamente contrastano questa assegnazione.

Per i suoi caratteri costituzionali è ritenuta di natura ipermetaplastica da un gruppo di osservatori, di natura *neoplasica sui generis* o neoplastiforme da un secondo (Banti, Martelli, ecc.).

Premesse queste concise cognizioni che ne riguardano la istoanatomia e la patologia, giova a noi più a lungo e con più diligenti dettagli intrattenerci sulla casistica clinica.

Questa — a più chiara intelligenza — esporremo distinta in tipi schematici fondamentali.

1.° Tipo. — *Mielosi decorrenti con la sintomatologia dell'anemia grave, perniciosa, progressiva.*

Un soggetto si presenta all'osservatore magro, pallido, debole, con cute lievemente edematosa, accusando senso di vuoto cerebrale, vertigini, ronzio agli orecchi, turbamenti visivi, vomito accessionale, disappetenza, periodi di diarrea alternati con periodi di stipsi, cardiopalmo, dispnea.

Mancano nell'anamnesi cause eziopatogenetiche apprezzabili.

L'esame obiettivo mette in evidenza: emorragie cutanee e mucose e retiniche. Lievi modificazioni fisiche a carico dei vari visceri.

L'esame del sangue mette in evidenza imponente ipoemoglobinemia, ipoglobulia, psichilocitosi, anisocitosi con varie forme megalocitiche, ipocromemia globulare con valore globulare aumentato; granulazioni basofili eritrocitiche — talora normo e megaloblasti — modiche modificazioni leucocitarie rappresentate talora da lieve leucocitosi assoluta e relativa o leucopenia da lieve o medio aumento percentuale di elementi mieloidi.

In base agli esposti fenomeni si fa diagnosi di *anemia grave* riferendone la genesi o ad esagerati processi emocateretici ed emolitici, a tossi-infezioni, o a lesioni gastro-intestinali, o a neoplasie latenti, ecc.

Il soggetto viene rapidamente, spesso solo dopo pochi mesi di malattia, a mancare.

L'autopsia offre il reperto caratteristico dell'anemia grave a carico dei vari visceri, compresa l'atrofia della mucosa gastroenterica — tuttavia manca ordinariamente l'emosiderosi splenica ed epatica, il midollo osseo appare diffusamente roseo (non rosso vivo) — e gli elementi che lo costituiscono sono in *assoluta cospicua prevalenza quelli della serie mieloide in vario stadio di evoluzione.* Notevole quantità di elementi similari si rinvengono anche nella polpa splenica. Indifferenti i linfogangli.

Si trattava in realtà di uno *stato anemico grave* ad andamento progressivamente pernicioso promosso e sostenuto da una *trasformazione mieloide primitiva diffusa del midollo osseo,* con *secondaria riduzione del processo eritroblastico,* il quale veniva a compiersi a tipo prevalentemente embrionale o metaplastico. La limitata produzione dei globul rossi, per opera della invadente neoformazione cellulare della serie bianca risultava dunque la causa essenziale della ipoglobulia, della ipocromemia, ecc.; e la abnorme modalità con cui si compiva era dunque pure la causa delle modificazioni morfologiche dei globuli rossi circolanti.

Appartengono a questo tipo i casi che verrò successivamente, annoverando quando sieno nel periodo iniziale, quando ancora il processo non abbia invaso la milza e altri organi oltre il midollo osseo, o li abbia così moderatamente invasi da non determinare modificazioni volumetriche e in modo speciale il caso di Hurter, (*Liverpool med. journal*, juni, 1907), di Nicol (*Freiburg mediz. Geselschaft*, 24 mai 1913), di Aschof (*Deutsche mediz. Woch.*, n, 25-1913), di Winter (*Freiburg mediz. Gesel.*. 20 mai 1913), di Hamel (*Deutsche med. Woch.* n. 11 e 17, 1902).

II. Tipo. — *Mielosi decorrenti con la sintomatologia delle anemie gravi con splenomegalia, dell' anemia splenica* (Strümpell, Griesinger, ecc.).

Un soggetto si presenta all'osservatore con fenomeni subiettivi e obiettivi simili a quelli descritti nel tipo 1.° oppure più miti.

Presenta inoltre cospicuo *tumore di milza.* La milza si palpa di consistenza piuttosto pastosa, a superfice liscia ed è mobile.

Modicamente ingrossato si sente il fegato è parimenti non duro, nè irregolare. Talora ingrossati i linfogangli. Il decorso

del morbo è in alcuni casi, lento in altri rapidamente progressivo. L'esame del sangue risulta simile al già descritto — meno completo è il quadro ritenuto caratteristico (?) della perniciosità — talora vi è leucopenia assoluta, talora modica percentuale di forme mieloidi.

Si fa diagnosi di *anemia grave con splenomegalia* e si è indotti a ripeterla ad uno dei fattori su mentovati e precipuamente a tossi-infezioni criptogenetiche ed esagerati processi emolitici ed emocateretici negli organi ad essi deputati (milza e fegato) e con ciò si spiega ancora l accresciuto loro volume.

Il malato viene a morte, e l'autopsia offre il reperto caratteristico dell'anemia perniciosa compresa l'atrofia della mucosa gastro enterica, il midollo osseo appare più pallido e risulta costituito di elementi che in assoluta prevalenza son quelli *della serie mieloide.* Di questi elementi è ricchissima anche la polpa splenica tanto da riferirvi l'ingrandimento verificato; meno abbondanti, a focolai disseminati, sono nel fegato. Lievi infiltrazioni si rinvengono qua e là in altri parenchimi e specie nei linfogangli.

Si trattava in realtà di uno *stato anemico grave ad andamento pernicioso promosso e sostenuto da una trasformazione mieloide primitiva diffusa del midollo osseo con secondaria riduzione del processo eritroblastico il quale veniva a compiersi in forma orto o metaplastica, avvenimento quest'ultimo determinante le modificazioni quantitative e qualitative ematiche proprie dello stato anemico anzidetto.*

E il *tumore di milza* cospicuo a quello lieve di *fegato dipendevano parimenti da neoformazioni mieloidi.*

Appartengono a questo tipo i casi di Osler (*Journal of med. Sciences*, 1900), di Bushnell e Hall (*Edimb. med. Journal* 1906) di Kerschensteiner (*Münchener med. Woch.* 1905, n. 21) di Ewald (*Berliner Klin. Woch.*. n. 26-1906), di Pende (*Policlinico*, Sez. medica giugno 1910), di Ghedini (*Cronaca clin. med.* 1914) di Hirschfeld (*Zeitschrift für Klin. med.* 1914, Bd. 80, 1 e 2 Heft), di Micheli (?) (*Congresso med. Int.*, Genova 1914).

(N. B. Attendo le pubblicazioni definitive del prof. Micheli per catalogare più esattamente i suoi casi).

III. Tipo. — *Mielosi decorrenti con la sintomatologia del morbo di Banti* (Pseudo Bantifälle di Hirschfeld).

Un soggetto si presenta all'osservatore coi fenomeni obiettivi e subiettivi propri di uno *stato anemico di modica entità,* accompagnato da considerevole *tumore di milza* palpabile consistente e poco mobile.

Havvi ascite, raramente ittero. L'esame del sangue rivela modica oligoeritrocitemia, oligoemia, modica oligoleucocitemia, talora linfocitosi relativa.

La malattia, in atto da vari anni, non minaccia complicazioni pericolose. Si fa diagnosi di *Morbo di Banti* nel 1.° o 2.° stadio a seconda che siano assenti, latenti i fenomeni epatopatici, oppure presenti e considerevoli: riferendone la eziopatogenesi ai probabili consueti fattori e specie a tossi-infezioni inducenti fibroadenia splenica, a emolisine di origine splenica. Si consiglia l'asportazione della milza. Viene eseguita. Ben presto il soggetto è colto dalla morte. L'autopsia offre il reperto del Tipo II ossia quello proprio della *mielosi sistematizzata aleucemica.*

Si trattava dunque in realtà di uno *stato ipoglobulico e di moderata anemia promosso e sostenuto da una neoformazione mieloide primitiva diffusa ma non intensissima del midollo osseo con secondaria limitata riduzione del processo eritoblastico compientesi in forma normoblastica. Il considerevole tumore di milza era alla sua volta promosso e sostenuto da neoformazioni mieloidi similari e non già da processi fibroadenoidi cronici.* I fenomeni morbosi *epatici erano alla lor volta sostenuti da infiltrazioni mieloidi e l'ascite* nel caso di Hirschfeld *era stata provocata da compressioni portali linfoghiandolari*).

Appartengono a questo tipo i casi di Hirschfeld (*Società med. Int.* Berlin 1908), di Kraus (1.° periodo durante l'osservazione di Israel (*Berliner Klin. Woch.*, n. 31, 1913).

IV. Tipo. — *Mielosi decorrenti con la sintomatologia delle splenomegalie croniche, primitive, benigne.*

Un soggetto si presenta all'osservatore un po' pallido in volto, accusando lieve miastenia e dispnea, è forte senso di peso e di tensione allo ipocondrio sinistro, sensazioni che diventano talora decisamente dolorose.

Lamenta, a periodi, disturbi gastroenterici (vomito, diarrea), pure a periodi talvolta lunghi (3-4), febbre elevata. Complessivamente però le generali, ordinarie condizioni di salute sono discrete così da permettere le abituali occupazioni. I disturbi indicati durano da molti mesi o da molti anni. L'esame obiettivo mette in evidenza l'aumentata espansione dell'addome specie in rapporto al quadrante sup. sinistro e il correlativo cospicuo tumore di milza. La consistenza della milza è appena discreta.

L'esame del sangue rivela lievissima ipoglobulia (45.000.00, 4.750.000). Lievissima ipoemoglobinemia (70-80-90 %). Valore globulare quasi indifferente. Indifferente la eritromorfologia se si eccetui rara policromatofilia e poi chilocitosi. Normale o quasi la quantità dei leucociti, lievi modificazioni qualitative (mononucleosi, eosinofilia, modico aumento percentuale delle forme mieloidi).

Si fa diagnosi di *splenomegalia cronica primitiva a mite decorso* e si propende a ripeterla o ad alterazioni fibroadenoidi o a neoformazioni endotelioidi (morbo di Gaucher, Picou e Ramond).

La esplorazione del midollo osseo ne dimostra la diffusa trasformazione mieloide con eritroblastosi normo o megaloblastica, quella della milza dimostra identico processo.

Si *trattava adunque in realtà di un lievissimo* stato di ipoglobulia e di un *cospicuo tumore di milza promossi e sostenuti da neoformazioni mieloidi precipuamente splenomidollari a forma sistematizzata, tuttavia di così moderata attività nel midollo osseo da permettere considerevolmente attiva eritroblastosi e quindi condizioni ematiche e generali più buone che discrete.*

Appartengono a questo tipo i casi da me osservati nel 1912-13 e resi noti nella *Clinica Medica Italiana* 1914, da Kraus (*Berliner Kl. Woch.* N. 31, 1913),

V. Tipo. — *Mielosi decorrenti con la sintomatologia* di una tossi-infezione acuta.

Un soggetto si presenta con febbre elevata, cefalea, dolori vaghi diffusi, miastenia, anoressia. L'esame obiettivo dimostra talora esantemi cutanei, tumore notevole di milza, modico di fegato, talora tumefazione dei linfogangli, ritmo cardiaco frequente; l'esame del sangue dimostra modica o cospicua ipoeritroglobulia, talora modificazioni morfologiche eritrocitiche, talora leucopenia assoluta, più spesso modica leucocitosi con polinucleosi neutrofila.

Si fa diagnosi di *setticemia, d'infezione acuta da agente X.*

L'ammalato viene spesso rapidamente a mancare e l'autopsia mette in evidenza la neoformazione mieloide, diffusa, sistematizzata nel midollo osseo, milza, fegato, linfogangli e altri visceri.

La neoformazione mieloide acutamente evoluta era evidentemente il substrato istoanatomico del processo morboso e le

modificazioni eritrocitiche ne erano evidentemente conseguenziali.

Appartengono a questo tipo i casi di Mager e Sternberg (*Wiener Kl. Woch.* N. 49, 1906) di Kerschensteiner (*Münchener mediz. Woch.* 1905, N. 11).

Accanto alle forme assolutamente o virtualmente *aleucemiche* si osservano forme di *mielosi* che decorrono senza *vero stato leucemico*. Considero *leucemico* quello stato del sangue nel quale gli elementi bianchi sono più che 50 mila per mmc., *mielemico* quello in cui *nella percentuale leucocitaria le forme mieloidi* superano il 30 per cento, ma con rappresentanti leucoematic più o meno numerosi sebbene sempre in limitata quantità o più o meno *qualitativamente patognomonici.*

Con queste si può costituire un:

VI. Tipo: quello delle mielosi decorrenti con la sintomatologia della *anemia pseudo-leucemica infantum* (Iaksch, Luzet, Mya Trambusti, ecc.); della *pseudoleucemia splenica infantile* (Cardarelli) della anemia splenica infantile (Genoch), dell' anemia splenica pseudoleucemica (Petrone) della anemia splenica criptogenetica juxta o paraleucemica (Rùmmo) della anemia splenica mieloide (Vaquez e Aubertin), della splenomegalia cronica con anemia e mielemia (Weil e Clerc). della leucanemia (Leube e Arneth).

Un soggetto di età varia, spesso giovanissimo, si presenta all'osservatore coi fenomeni obiettivi e subiettivi propri di un gravissimo stato anemico (vedi tipo 1.°), con tumore di milza ordinariamente cospicuo e di discreta consistenza, talora con tumore di fegato e tumefazione linfoghiandolare.

Non è rara la febbre nè son rari i disturbi gastroenterici.

L'esame del sangue rivela i segni più salienti dell' anemia grave spesso a forma perniciosa, spesso con elementi indicatori di attiva eritroblastosi orto e metaplastica, e insieme aumento relativo e assoluto dei globuli bianchi con percentuale aumentata, talora notevolmente di mielociti granulosi, tra cui non mancano i basofili e gli eosinofili, con frequente presenza di forme immature e atipiche, promieloblasti, mieloblasti, cellule di Rieder, mastzellen, ecc.

Si diagnostica tenendo conto, caso per caso, dell'età del soggetto, di talune particolarità di decorso, della compartecipazione più o meno considerevole della milza, linfogangli, fegato, della quantità e qualità dei globuli rossi e bianchi una delle sindromi su elencate.

Il soggetto viene a mancare e l'autopsia mette in evidenza intensa, diffusa, sistematizzata neoformazione mieloide, nel midollo osseo, milza, linfogangli e anche in altri parenchimi e tessuti, con *riduzione e invasione* delle zone eritroblastiche e produzione normo e megaloblastica nei residui di esse.

Si trattava dunque in fatto di un *grave stato anemico*, di un *apprezzabile stato subleucemico o leucemoide, di un cospicuo tumore splenico e modico linfoganglionare promossi e sostenuto dal processo mieloide.*

Appartengono a questo tipo i casi di Arneth (*Deutsche Archiv. Kl. med.*, Bd 69, 1901) di Rathery (*Comptes Rend. Soc. Biol.* 1902) di Simon (*American Journal of the med. Sciences*, 1903) di Moritz (*Munchener med. Woch.* 1905), di Parkes Weber (*Lancet* 28-5-1904) di Rychelik (*Cosopis lekarno Ceskych*, N. 79, 1907) di Michaelis (*Zeitschrift für Klin. med.* Bd. 45, N. 1 2) di Nauwerk e Moritz (*Deutsche Archiv. für Klin. med.*, Bd 84) di Zypkin (*Wirckow Archiv.*, Bd. 200. di Hurter 2.° periodo loc. cit., di Nägeli (*Leukaemie und Pseudoleukaemie.* A. Hölder, Wien, 1913).

Riassumendo la neoformazione mieloide, come che sia di natura iperplastica o neoplastiforme, può evolvere:

a) latente o tutt'al più con modico tumore di milza e appena apprezzabile ipoeritroglobulia.

b) con stato anemico lieve o discreto e fenomeni correlativi.

c) con stato anemico grave, a forma perniciosa, e fenomeni correlativi

d) con stato anemico grave e splenomegalia e fenomeni correlativi.

e) con stato anemico grave congiunto a stato subleucemico (leucanemia) e spesso con splenomegalia, linfogangliomegalia, meno spesso con epatomegalia e fenomeni correlativi.

f) con la sintomatologia del morbo di Banti.

g) con la sintomatologia di una infezione acuta.

Le modificazioni eritroblastiche ed eritrocitiche sono generate dal neoprodotto e invadente tessuto mieloide — e sono a forma ipoplastica quando la invadenza sia così estesa da determinare la ipoplasia eritromidollare o mieloptisi (Pappenheim), a forma ipermetaplastica quando sia così moderata da permettere la proliferazione eritroblastica. Le modificazioni leucocitarie sanguigne sono parimenti determinate direttamente o indirettamente dalla neoformazione mieloide, le più caratteristiche consistono nell'aumento di cellule mieloidi più o meno mature.

Anche le più costanti e cospicue modificazioni viscerali dipendono dalla neoformazione mieloide e specie quelle a carico della milza, fegato, linfogangli. E così pure le concomitanti manifestazioni generali, tra cui una delle più notevoli é la febbre.

La neoformazione mieloide può adunque evolvere con variabilità di aspetti i quali dipendono senz'altro dal rigoglio più o meno vivace della sua generazione cellulare, dalla sua più o meno estesa e rapida diffusione, dalla sua più o meno completa sistemazione in altri visceri e tessuti, dalla riduzione più o meno accentuata delle zone eritroblastiche, dalla predisposizione e resistenza individuale, da una serie numerosa e complessa di fattori accidentali accessori.

Ma se varia è la fenomenologia, unico è sempre il substrato istoanatomico che li determina: unico, individualizzato ne è l'elemento patogenetico, e questo è la neoformazione mieloide ossia la *mielosi*.

Questo è quanto premeva sopratutto stabilire, questo è quanto premeva diffusamente far conoscere.

Poichè con questa cognizione faticosamente appresa non difficile riuscirà al patologo il distinguere, nel vasto campo dei morbi degli organi ematopoietici, la *esatta e peculiare istopatogenesi* di un gruppo di anemie, di un gruppo di splenopatie, di un gruppo di splenoepatolinfopatie da quella ben diversa di altri. Meno difficile riuscirà la distinzione di queste *anemie mielopatiche mieloptisiche* conseguenti a insufficiente rigenerazione eritroblastica alla sua volta conseguente alla invasione del neoformato tessuto mieloide, dalle anemie a forma più o meno grave e perniciosa, create da altri fattori patogenetici, spesso criptogenetici. con le quali vennero e vengono conglobate. Meno difficile riuscirà la distinzione di queste *splenomegalie* da quelle create da substrati istoanatomici, da fattori eziopatogenetici differenti con le quali vennero e vengono conglobate.

E le nuove conquiste della patologia non illumineranno soltanto con un raggio di luce le molte e profonde oscurità che velano le origini di questi morbi, porteranno pur anco nuovi e validi aiuti al medico pratico cui verrà più agevole la interpretazione patogenetica delle molteplici e multiformi sindromi indicate, più agevole la conclusione diagnostica di un caso che le rappresenti.

Ma una entità istoanatomica e nosografica per quanto ben precisata offre sempre punti toccabili dalla discussione. Questa

che trattiamo non è certo priva. Eccone uno e dei più rimarchevoli.

La neoformazione mieloide si deve considerare siccome un processo *istoanatomico primitivo*, a genesi indipendente e sui generis o non piuttosto siccome un processo istoanatomico secondario conseguente a un diverso fattore genetico?

O più precisamente. La diffusa trasformazione mieloide del midollo osseo, della milza e di altri organi riscontrabili in casi di concomitante anemia grave si deve considerare come primitiva, oppure reattiva al processo anemizzante, secondaria allo stato anemico? La questione assai importante per la esattezza interpretativa patogenetica del morbo e delle sindromi che lo rappresentano venne più volte in discussione e lungamente trattata in sede di Congressi e Società mediche, ricordo tra le altre le discussioni avvenute alla Società di medicina Interna in Berlino nel 1909 e al Congresso Tedesco di Patologia nell'aprile 1912.

Nessun dubbio che in talune anemie gravi la produzione mielocitica midollare possa avvenire anche insieme con la produzione eritroblastica, nessun dubbio che infiltrazioni mieloidi possano in tali casi riscontrarsi nella milza, nel fegato, nei linfogangli, ecc., e si può anche accettare che la neoproduzione mieloide come la eritroblastica abbiano il significato di processi secondari, reattivi allo stato anemico alla sua volta creato o da emorragie copiose e a lungo perduranti, o da tossi-infezioni acute e croniche, o da neoplasie maligne, o da agenti emolizzanti, o da esagerati processi emocateretici, ecc.

Ma quando la neoproduzione mieloblastica e mielocitica sia così vivace e copiosa da costituire un tessuto nella cui percentuale elementare le cellule mieloidi si contino di gran *lunga predominanti su tutte le altre speci sulle eritroidi*, quando adunque si verifichi un avvenimento diverso e quasi opposto a quello che suole presentarsi negli stati anemici essenziali in cui nella neoproduzione midollare positivamente reattiva le cellule eritroidi orto o megaloblastiche sono predominanti; quando la neoformazione mieloide vegeti di egual qualità e con eguale rigoglio nella milza rendendone ampio il volume, senza paragone maggiore di quello riscontrabile nel su detto stato anemico e la revisione istoanatomica delle splenomegalie nelle anemie dimostrerebbe con fondata presunzione che il tumore di milza in tale stato, quando non sia di *genesi mieloide primitiva*, è in dipendenza di altri processi e spesso di fibroade-

nie; quando si estenda intensa anche nei linfogangli, nel fegato, nei reni, nello intestino, ecc. mentre tale diffusione non si verifica e si verifica in misura appena apprezzabile nel su detto stato anemico; quando l'anamnesi più accurata e minuta e fini indagini non ritrovino i singoli fattori atti a suscitare e mantenere una grave anemia; quando i reperti anatomici parimenti riescono ad escludere sopratutto i fattori emolizzanti, così spesso evocati in particolare nelle forme eriptogenetiche, non appalesandosi quella *siderosi* splenica ed epatica abbondante e costante che ne è la massima e caratteristica espressione; quando infine la neoformazione mieloide intensa, diffusa, sistematizzata si determina e si addimostra anche in casi in cui la ipoeritroglobulia è lievissima, insignificante, in cui mancano affatto le gravi manifestazioni interiori ed esteriori dello stato anemico, non si può certo giudicarla *secondaria*, *reattiva*, si deve giudicarla *primitira*. Se non si ammettesse quest'ultima sua genesi e natura, non si riconoscerebbero come esatti rilievi istoanatomici assodati, si dimenticherebbe la immutabile legge che ogni effetto è legato ad una causa.

E questo non sarebbe nè scientifico, nè logico.

Nè basta. Noi siamo soliti di considerare la produzione mieloblastica midollare e splenica nel corso di gravi anemie come un fenomeno reattivo, alla stregua della concomitante produzione eritroblastica alla quale soltanto è però deputata la funzione di riparare le perdite. É una interpretazione basata sopra molte osservazioni e appoggiata da controlli sperimentali. Ma è interpretazione assolutamente inconfutabile? Non pare; se si abbiano tra le altre presenti alcune indagini di recente eseguite (Hertz, *Folia Haémat.* Bd 18, Heft 3, 1914), le quali indurrebbero appunto a far ritenere che la produzione mieloide precipuamente splenica non si produca quale *semplice reazione secondaria* al fenomeno ipoglobulizzante, ma sia invece provocata direttamente da particolari agenti tossici, forse di origine eritroglobulitica, tanto è vero che si determina anche con iperitroglobulia.

Un altro punto riguarda la esistenza di un vero *stato aleucemico* nel decorso di una mielosi. Affermano taluni che la mielosi — specie quando sia generalizzata — non manca di rappresentanti patognomonici emocircolanti Se così fosse, l'interesse sopratutto clinico semiologico di questo morbo sarebbe certo diminuito, essendo diminuite o ritolte le difficoltà diagnostiche, essendo permesso, con un perfetto esame del sangue il

riconoscimento del suo substrato istoanatomico e patogenetico attraverso le fallaci parvenze di una imprecisa sintomatologia o anemica o splenomegalica, ecc.

Sfortunatamente l'affermazione è contrastata dalle osservazioni sicure di non pochi AA. di Banti (*Tratt. anat. patol.*), di Rathery (loc. cit.), di Hirschfeld (loc. cit.), di Moritz (loc. cit.), di Hurte (loc. cit.). di Zypkin (loc. cit.) di Preiss (cit. da Hirschfeld) di Kerschensteiner (loc. cit.), di Rushnell e Hall (loc. cit.), di Mager e Sternberg (loc. cit.), di Pende (loc, cit.), di Martelli (*Malattie del sangue*, Unione tip. ed. Torino), di Ghedini (*Clinica med. it.*, 1908-14). Da queste osservazioni risulta che la mielosi può decorrere non solo *senza assoluto aumento di leucociti* ma ancora con *leucopenia* Winter, ecc.). (loc. cit.) non solo senza modificazioni leuco-qualitative decisamente patognomoniche, ma ancora con aumento di taluni elementi (linfoidi) che indurrebbero ad ammettere predominante neoproduzione leuco-cellulare morfologicamente diversa. (Hamel-Parkes Weber, Hirschfeld). Che se talora si constata aumento dei leucociti e tanto modico da non sorpassare i limiti di una banale leucocitosi (9-10-14 mila circa). Che se talora si constata nella formula leucocitaria aumentata alquanto la percentuale degli elementi mieloidi e se tra questi ve ne sono alcuni di immaturi, tali modificazioni leuco qualitative non sorpassano per forma e grado quelle che sogliono verificarsi in condizioni molteplici per semplici reazioni midollari le quali non assurgono certo al significato di vere mielosi, donde deducesi che supporre e ancor più ammettere per la loro presenza tale processo sarebbe assolutamente arbitrario ed erroneo.

Altri punti sarebbero suscettibili di discussione come ad es. la maggior frequenza di reazioni eritroblastiche iper-metaplastiche nelle *mielosi chiuse* in confronto delle mielosi aperte con relativa colorazione midollare (rossa) nelle prime, diversa da quella delle seconde (pioide). Altri meriterebbero dettagliata illustrazione come ad es: quello che si riferisce alla loro semeiologia istologica. Tuttavia per la importanza secondaria di taluni, per la ristrettezza dello spazio concessomi e perchè dell'ultimo accennato tratterò in una prossima nota separatamente, posso e debbo giungere rapidamente al fine. Non prima però ch'io faccia cenno degli assai utili insegnamenti che dalla più ampia conoscenza delle *mielosi chiuse* deriveranno alla terapia e sopratutto alla terapia chirurgica delle numerose splenomegalie con anemia. Saprà l'operatore che mentre gli sarà permesso

di aggredire ancora con successo il viscere essenzialmente compromesso in un gruppo di esse (le fibroadeniche, le emolitiche, ecc.) non avrà in altro gruppo e cioè nelle mieloidi che il rammarico e il danno di esiti quasi inevitabilmente funesti vedi esiti avuti da Rychelik, Nauwerk e Moritz, Hirschfeld, ecc.).

Insegnamenti che noi dobbiamo del pari allo studio acuto di osservatori tenaci, primi nell'intuire l'importanza non solo dottrinale ma anche pratica clinica di questo morbo. I nomi che formano la loro esigua schiera mi sia oggi concesso di aver presenti con soddisfazione intima poichè tra essi non — ultimo per quanto modesto — va pure il mio annoverato.